

PAT-NO: JP403074378A
DOCUMENT- JP 03074378 A
IDENTIFIER:

TITLE: COMPOSITION FOR TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF DIGESTIVE DISEASES, COMPRISING DIHYDROBENZOFURAN DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

PUBN-DATE: March 28, 1991

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
NIWA, AKIRA	N/A
KAMATO, TAKESHI	N/A
TAKEBAYASHI, YUKIHIRO	N/A
HIRAMOTO, MASASHI	N/A
SHUUREN, SHEN	N/A
TAN, ZON JEN	N/A

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD	N/A
SHANGHAI INST OF MATERIA MEDICA ACAD SINICA	N/A

APPL-NO: JP01209379

APPL-DATE: August 11, 1989

INT-CL (IPC): C07D307/86 , A61K031/34 , A61K035/78 , A61K035/78

US-CL-CURRENT: 549/469

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide a composition comprising as an active ingredient a dihydrobenzofuran derivative, useful for treatment or prophylaxis of digestive diseases such as reflux esophagitis, gastric ulcer, duodenum ulcer or gastritis.

CONSTITUTION: A dihydrobenzofuran derivative of the formula (R

COPYRIGHT: (C) 1991, JPO

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-74378

⑥ Int. Cl. ⁵C 07 D 307/86
A 61 K 31/34
35/78

識別記号

A C L T

庁内整理番号

7822-4C
7252-4C
8412-4C※

⑬ 公開 平成3年(1991)3月28日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロベンゾフラン誘導体を有効成分とする消化器系疾患予防治療剤

⑰ 特 願 平1-209379

⑱ 出 願 平1(1989)8月11日

⑲ 発 明 者 丹 羽 章 東京都板橋区高島平1-1-12 あらいコーポ206
 ⑲ 発 明 者 鎌 戸 毅 茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波212
 ⑲ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 ⑲ 出 願 人 シヤンハイ インステ 中華人民共和国 シヤンハイ市 ユーヤン ロード 319
 チュート オブ マテ
 リア メデイカ アカ
 デミア シニカ

⑳ 代 理 人 弁理士 宮田 広豊 外1名
 最終頁に続く

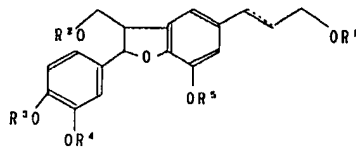
明 細 書

1. 発明の名称

ジヒドロベンゾフラン誘導体を有効成分とする
 消化器系疾患予防治療剤

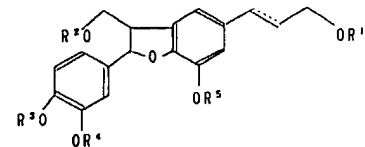
2. 特許請求の範囲

- (1) 次の一般式で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体を有効成分とする消化器系疾患予防治療剤。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、同一のまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはアシル基を意味し、点線は単結合または二重結合であることを意味する)

- (2) 次の一般式で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体を有効成分とする消化器潰瘍予防治療剤。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、同一のまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはアシル基を意味し、点線は単結合または二重結合であることを意味する)

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、新規な消化器系疾患予防治療剤、特に消化器潰瘍予防治療剤に関する。

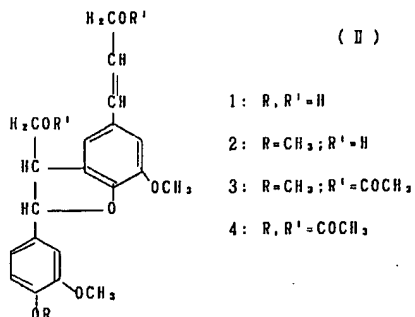
従来技術

ジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールのようなジヒドロベンゾフラン誘導体は、植物等から分離されていてすでに公知である。例えば、オオアザミ〔マリアンディステールMariendistel (シリバム マリアナムSilybum marianum)〕の種子のベンゼン抽出物から次式(II)で示される

デヒドロジコニフェリルアルコールが分離され、これを還元してジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールを得ている〔リーヴィヒ アニュアルケミー誌 (Liebig's Ann. Chem.) 第 736 巻第 170 ~ 172 頁 (1970 年) 参照〕。

ものが公知である。

しかし、これらの報告は、ジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールの化学構造、異性体、誘導体に関する研究が主に行われているだけで、薬理作用についてはほとんど説明されていない。



また、マツ科植物セドラス デオダラ *Cedrus deodara* からジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールをその 4'-グルコシドと共に得ており〔フィトケミストリー誌 (Phytochemistry) 第 19 巻第 1260 ~ 1261 頁 (1980 年)〕、さらにこれらの誘導体については第 1 表に例示するように多数の

3

4

第 1 表

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	文 献
		H	Me	Me	Phytochem 14 1980 (1975)
H	H	Glc	Me	H	Mokuzai Gakkaishi 25,437 (1979)
Ac (又は Me) H	Ac (又は Me) H	Ac (又は Me) H	Me Me	tetra Oacetyl Me	" "
- H	H		Me	Me	Tetrahedron Lett. 9, 799 (1979)

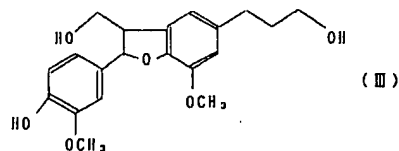
5

解決しようとする課題及び解決手段

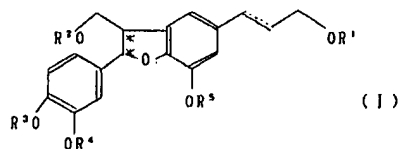
本発明者らは、中国海南島南部産トウダイグサ科アカメガシワ属に属する植物の一種マロックス アノマルス ミーヤ エ チュン(*Mallotus anomalus* Meer et Chun)の抽出物の薬理活性について検討したところ、この抽出物に非常に強い胃酸分泌抑制作用があることを見出した。そして、さらにこの抽出物について研究を重ね胃酸分泌抑制作用を有する成分の単離に成功し、同定を行ったところ、この化合物はジヒドロベンゾフラン誘導体の一種で前記したオオアザミ種子から得られたデヒドロジコニフェリルアルコールを還元した物質あるいはマツ科植物から得られた物質と同一物質の次式(Ⅲ)で示されるジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコール〔2,3-ジヒドロ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランプロパノール〕であることが判明した。

しかし、前述のようにこの化合物の胃酸分泌抑

制作用は文献未載であり、本発明者らはこの化合物及びその周辺化合物の薬理作用の検討を行って、本発明を完成した。



すなわち、本発明は、次の一般式(Ⅰ)で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体を有効成分とする消化器疾患予防治療剤に関する。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、同一のまたは異なって水素原子、低級アルキル基またはアシル基を意味し、点線は単結合または二重結合であることを意味する)。

本発明の消化器疾患予防治療剤は、特に消化

6

器潰瘍予防治療剤として有効に用いられる。

本発明における低級アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-ペンチル、neo-ペンチル、ヘキシル等の基を含み、また、アシル基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル等の基を含む。また、OHまたは低級アルコキシで置換されているか未置換のシナモイル基をも含む。

また、上記低級アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の基を含む。

本発明の上記一般式(Ⅰ)で示されるジヒドロベンゾフラン誘導体は、その式中に*で示される2個の不斉炭素原子を有し、また二重結合を有し、光学異性体、幾何異性体などの立体異性体が存在する。本発明におけるジヒドロベンゾフラン誘導

8

体は、これらの異性体をも包含する。

本発明におけるジヒドロベンゾフラン誘導体を得るには、例えばジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールは先に述べたマツ科植物セドラス デオグラ(*Codrus deodara*)からの抽出や本発明者らが用いた中国海南島産のトウダイグサ科植物マロックス アノマルス(*Mallotus anomalus*)に属する植物からの抽出によって得ることができる。

またデヒドロジコニフェリルアルコールは先に述べたオオアザミ(*Silybum marianum*)の種子から抽出することによって得ることができ、また得られたデヒドロジコニフェリルアルコールを還元してジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールとすることができる。

勿論、これらは、化学的合成でも得ることができる。また、先に示した一般式(Ⅰ)でR¹~R⁵がアルキル基またはアシル基を有する化合物については、ジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールまたはデヒドロジコニフェリルアルコールを対

9

応するハロゲン化アルキルまたはカルボン酸と常法によって反応させてエーテル化またはエステル化することによって得ることができる。

本発明らがジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールを見出したトウダイグサ科の植物マロックス アノマルス ミーヤ エ チュン(*Mallotus anomalus* Meer et Chun)は、中国海南島南部の山岳地帯にのみ自生している常緑性の低木である。中国国内においてこの植物が民間薬等として用いられたという報告はない。トウダイグサ科の植物マロックス アノマルス ミーヤ エ チュン(*Mallotus anomalus* Meer et Chun)からジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールを抽出する概略は、好適には、トウダイグサ科植物マロックス アノマルス ミーヤ エ チュン(*Mallotus anomalus* Meer et Chun)の地上部を用い、有機溶媒で抽出する。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルムまたはこれら

の混合溶媒が用いられる。また、これらの有機溶媒は水との混合溶媒として使用してもよい。

次に、抽出液を濃縮、乾固し、これからジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールを分離する。分離手段としては、天然物から有機化合物の分離に使用される通常の手段が用いられる。すなわち、溶剤に対する溶解度の差、溶液からの析出性、析出速度の差、吸着剤に対する吸着親和性の差、2種の液相間の分配係数の差、溶出速度の差等を利用した分離手段によって適宜実施することができる。これらの方法は、単独で実施してもよいあるいは必要により任意に組合せ、または反覆してもよい。通常は数種のクロマトグラフィー、例えば順層系吸着クロマトグラフィーと逆層系高速液体クロマトグラフィーとを組合せて分離精製することが好ましい。

次に、ジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコール（以下、本化合物という）の薬理効果（胃酸分泌抑制作用）について示す。

1 0

本発明者らは、シャイ(Shay)らの方法（ガストロエントロール誌（*Gastroenterol*）第5巻第43～61頁（1945年））に準じて本化合物の胃酸分泌作用に関する実験を行った。すなわち、ICR雄性マウス（体重40g前後）を24時間絶食させた後幽門結紮し、その4時間後に胃液を回収して胃液量を測定した。胃液の酸度は酸度自動滴定器（COMTITER、平沼産業製）を用いて滴定した。胃液量と酸度との積を酸排出量とし、対照群の酸排出量に対する検体投与群の酸排出量の割合を抑制率（％）として求めた。検体は幽門結紮の1時間前に経口投与した。

この結果を、第2表に示す。

第 2 表

化合物	動物数	抑制率（％）
対照群	9	—
本化合物 (30mg/kg pro)	9	42.9±17.4

本化合物は、30mg/kgで有意にマウスの胃酸分泌

1 2

を抑制した。

以上の薬理実験の結果、本化合物は胃酸分泌抑制作用を有することが明らかである。従って、本化合物は、逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎等の消化器系疾患の予防あるいは治療に有用である。

本発明において、本化合物をこれらの消化器系疾患の予防治療剤として臨床的に用いるには、本化合物をそれ自体公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合して錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤あるいは丸剤とし、主として経口的に投与することが望ましい。

投与量は、投与対象、投与ルート、症状等によって異なるが、通常成人1日当たり200～500mgであり、これを1日、2～3回に分けて経口投与するとよい。

本化合物の製造法を参考例として、また処方例を実施例として示す。

1 3

参考例 1

中国海南島で採取したトウダイグサ科植物マロックス アノマルス ミーヤ エ チュン(*Mallo-lus anomalus Meer et Chun*)の地上部の乾燥品粉末47kgに95%アルコールを加え3時間づつ熱時還流抽出を3回繰り返し、抽出物を減圧下で濃縮した。この濃縮物を30%熱アルコールで6時間6回処理し、得られたアルコール溶液を水懸濁溶液となるまで濃縮した。この濃縮物をエチレンクロライドで8回抽出し、抽出物を濃縮乾固させて活性抽出物85gを得た。

この活性抽出物のうち29gをクロロホルム-メタノール(14:1)の混合溶媒約20mlに溶解し、移動層溶媒としてクロロホルム-メタノール(14:1)の混合溶媒を用いたシリカゲルカラム(60×600mm)に充填し分離を行った。移動層溶媒は、クロロホルム-メタノールの比率を順次14:1→8:1→6:1→4:1と変化させ各々2ℓの溶媒で溶出し、最後はメタノール2ℓを用いて溶出を完了さ

せた。このシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより本化合物を含む活性画分3.49gを得た。この活性画分には、本化合物のほかにグラスホッパーケトン(4-(2, 4-ジヒドロキシ-2, 6, 6-トリメチルシクロヘキシリデン)-3-ブテン-2-オン)も含まれている。この活性画分から本化合物を単離するために、次の条件で高速液体クロマトグラフィーを行い、約9.9 min後の本化合物の単一ピークを採取し、本化合物704 mgを得た。

高速液体クロマトグラフィーの分取条件:

カラム、Inertsil ODS 20 mm×250 mm

移動層、50%メタノール

流速、8.0 ml/min

温度、室温

なお、グラスホッパーケトンは7.9 min後に溶出され、195 mgが得られた。

参考例 2

ワインゲスらの方法(リーヴヒス アニュアル ケミー誌(Liebigs Ann.Chem.)第736巻第170

14

~172頁(1970年))の方法で行った。

(1) オオアザミ種子からデヒドロジコニフェリルアルコールの抽出

オオアザミ種子4 kgをベンゼン40ℓを用いてパーコレーター中で抽出し、これをアセトン60ℓを用いて抽出した。抽出液を真空下で蒸発留去し、残渣を温ベンゼン300 mlで5回処理した。このベンゼン液は投棄し、固体289gを酢酸エステル/n-ブタノール(1:1)溶液2ℓに溶解し、2% Na_2CO_3 水溶液300 mlをそれぞれ加え、10回攪拌処理した。 Na_2CO_3 抽出液を集め、酢酸エステル/n-ブタノール(1:1)500 mlで抽出した。この抽出液を最初の有機溶媒で中性下に洗滌し、真空下で溶媒を留去した。残渣97.5gを珪酸/セライトカラム(150×7 cm)で溶出剤としてベンゼン/アセトン(7:3→4:6)を用いて分離し、薄層クロマトグラフ($R_f=0.47$)によって上記化合物4.7gを得、これを再度カラムクロマトグラフによって精製(溶出液ベンゼン/アセトン=1:1)し、上記化合

15

物3.2gを得た。

(2) デヒドロジコニフェリルアルコールの還元
 PtO_2 200mgを少量のメタノールに溶解し、これにデヒドロジコニフェリルアルコール200mgをメタノール75mlに溶解した溶液を加えた。10分後、 H_2 35cmを加えて反応させ、触媒を除去し、溶媒を留去して還元生成物を得た。これをベンゼン/アセトン(4:6)を用いて薄層クロマトグラフによって精製し、ジヒドロデヒドロジコニフェリルアルコールを得た。

本化合物の理化学的性状を示す。

性状: 淡褐色アメ状。

溶解性:

可溶: メタノール、エタノール、アセトン、

酢酸エチル、クロロホルム

難溶: 水

質量分析スペクトル:

m/e 360(M^+), 342, 330, 283, 253

赤外吸収スペクトル:

16

17

ν_{\max} (KBr) : 3400, 2940, 1600, 1520,
1450, 1430, 1280, 1210,
1140, 1020, 850, 810.

112.6, 114.4, 116.1, 119.4,
128.1, 133.2, 135.4, 144.2,
145.7, 146.6, 146.8.

紫外線吸収スペクトル :

λ_{\max} (メタノール) : 205, 282.

比放射度 :

$[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (C=1.0, アセトン)

核磁気共鳴スペクトル :

$^1\text{H-NMR}$: δ ppm (500 MHz CDC ℓ_3)
1.87 (2H, m) 2.65 (2H, m)
3.58 (1H, m) 3.66 (2H, m)
3.83 (3H, s) 3.85 (3H, s)
3.90 (2H, m) 5.52 (1H, d)
6.66 (1H, s) 6.67 (1H, s)
6.85 (1H, m) 6.89 (1H, m)
6.93 (1H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ ppm (125MHz CDC ℓ_3)
32.0, 34.6, 53.8, 56.0, 56.1,
62.2, 64.0, 87.9, 109.0.

18

実施例2 (カプセル剤の処方例)

カプセル剤の組成を第4表に示す。

第4表

本化合物	200 mg
結晶セルロース	48 mg
結晶乳糖	150 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	400 mg

本化合物 200 g、結晶セルロース48 g、結晶乳糖 150 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を常法により混合し、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤 (1 カプセル 400mg) を得た。

出願人 山之内製薬株式会社
出願人 シャンハイ インステテュート
オブ マテリア メディカ
アカデミア シニカ
代理人 宮 田 広 登
藤 田 清 也

20

実施例1 (錠剤の処方例)

錠剤の組成を第3表に示す。

第3表

本化合物	200 mg
乳糖	114 mg
コーンスターチ	68 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	8 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	8 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

計 400 mg

本化合物 200 g、乳糖114 g 及びコーンスターチ68 g を均一に混合し、この混合物にヒドロキシプロピルセルロース10% (w/v) 水溶液80 ml を加え、湿式造粒法により顆粒を調製した。

この顆粒にカルボキシメチルセルロースカルシウム 8 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を加えて混合し、これを圧縮打錠して錠剤 (1錠 400mg) を得た。

19

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁵

A 61 K 35/78

識別記号

ACL B
ACJ L

庁内整理番号

8412-4C
8412-4C

⑫発明者	竹林	幸弘	千葉県市川市若宮3-3-2
⑫発明者	平本	昌志	神奈川県横浜市南区弘明寺町134
⑫発明者	シューレン	シエン	中華人民共和国 シャンハイ市 ユーヤン ロード 319 シャンハイ インステチユート オブ マテリア メデ イカ アカデミア シニカ内
⑫発明者	タン	ゾン ジェン	中華人民共和国 シャンハイ市 ユーヤン ロード 319 シャンハイ インステチユート オブ マテリア メデ イカ アカデミア シニカ内